

持续炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征的免疫代谢与分层干预

贺仁姣, 张 首*

重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆

收稿日期: 2026年4月14日; 录用日期: 2026年5月8日; 发布日期: 2026年5月18日

摘要

持续炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征是部分危重症患者在急性期存活后向慢性危重症转归的重要病理生理状态, 其本质并非单纯炎症迁延, 而是持续炎症、免疫恢复障碍与高分解代谢相互耦联的免疫代谢失衡。近年来, 关于该综合征的研究重点已由概念描述逐渐转向操作性识别和分层干预。现有证据显示, 第7天更适合识别高风险轨迹, 第14天更适合作为临床拟诊的关键时间点; 炎症、免疫抑制、分解代谢及持续器官功能障碍应纳入统一评估框架。机制上, 异常紧急髓系生成、髓源抑制细胞扩增、单核细胞抗原递呈受损、T细胞代谢重编程及线粒体功能障碍共同构成核心病理环路, 肠道屏障破坏、凝血 - 内皮异常及神经内分泌应激可进一步放大这一过程。临床管理应以感染控制、营养支持和早期康复为基础, 并在动态分层前提下审慎选择免疫调节及减负荷策略。未来研究亟需建立可重复的动态分层标准, 筛选具有临床转化价值的生物标志物, 并将长期功能恢复作为关键评价终点。

关键词

持续炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征, 慢性危重症, 免疫代谢, 分层干预, 生物标志物

Immunometabolism and Stratified Interventions in Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome

Renjiao He, Mu Zhang*

Department of Intensive Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 贺仁姣, 张首. 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的免疫代谢与分层干预[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1385-1393. DOI: 10.12677/acm.2026.1651940

Abstract

Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome is an important pathophysiological state underlying the transition from acute critical illness to chronic critical illness in a subset of survivors. Rather than representing unresolved inflammation alone, it is characterized by immunometabolic disequilibrium driven by the interaction of persistent inflammation, impaired immune recovery, and sustained hypercatabolism. Recent research has shifted from conceptual description to operational identification and stratified intervention. Available evidence suggests that day 7 in the ICU is more suitable for early recognition of high-risk trajectories, whereas day 14 is a more practical time point for clinical identification. A multidimensional framework integrating inflammation, immunosuppression, catabolism, and persistent organ dysfunction is therefore required. Mechanistically, aberrant emergency myelopoiesis, expansion of myeloid-derived suppressor cells, impaired monocyte antigen presentation, T-cell metabolic reprogramming, and mitochondrial dysfunction constitute the central pathological loop, while gut barrier disruption, coagulation-endothelial dysregulation, and neuroendocrine stress may further amplify this process. Clinical management should prioritize infection control, nutritional support, and early rehabilitation, with immunomodulatory and load-reduction strategies applied cautiously on the basis of dynamic stratification. Future studies should focus on reproducible stratification criteria, clinically translatable biomarkers, and long-term functional recovery as a key endpoint.

Keywords

Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome, Chronic Critical Illness, Immunometabolism, Stratified Intervention, Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着医疗水平提高, 越来越多危重症患者能够度过急性期, 进入慢性危重状态。这些患者并未实现真正的康复, 常表现出伤口愈合延迟、反复发生院内感染以及持续性肌肉消耗等一系列临床问题, 并因此长期滞留 ICU。这一特定的、复杂的临床症候群, 在早期文献中最初被界定为慢性危重症(chronic critical illness, CCI)。2012 年, Gentile 等提出持续炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征(Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, PICS)这一概念, 用以解释 CCI 患者的病理生理状态[1]。PICS 并非单纯的炎症无法消退, 而是持续低度炎症、免疫恢复失败与高分解代谢相互维持的状态, 且远期死亡与功能损害风险显著增加[2] [3]。本文重点综述 PICS 的界定及诊断标准、免疫病理机制、人群异质性及分层干预策略, 以期为临床实践和未来研究提供参考。

2. PICS 的界定及诊断标准

2.1. PICS 与 CCI 的界定

若将所有住院久、病情重的患者统称为 PICS, 既会稀释该概念的生物学含义, 也会使任何分层干预失去靶向性。Chadda 等指出, CCI 更偏向临床状态和结局, 如 ICU 住院时间长与持续器官功能障碍, 而

PICS 强调其背后的共同病理生理过程[4]。需要强调的是,并非所有 CCI 患者都可归为 PICS,例如单纯神经系统损伤导致昏迷的长期住院患者并不一定具有典型持续炎症和免疫抑制表型,而脓毒症与严重创伤后形成的典型 CCI 往往可观察到持续炎症、免疫抑制与分解代谢并存的 PICS 特征。Balch 等研究进一步提示,危重症存在动态变化的免疫内型,不同内型的继发感染风险和不良结局并不相同,这说明仅以住院时长对危重症进行分类是不够的[2]。因此,PICS 应被视作一种在特定临床轨迹中逐步固化的、可以被识别到的免疫代谢失衡状态。

2.2. PICS 的诊断标准

当前并不存在单一、被广泛接受的 PICS 诊断标准,且不同研究的时间窗与阈值差异显著。Gentile 等于 2012 年提出 PICS 时,给出了较为综合的临床判定框架[1]:以病程为前提(ICU 住院 > 10 d),同时满足持续炎症(如 CRP > 150 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、免疫抑制(如总淋巴细胞计数 < $0.80 \times 10^9/\text{L}$)及分解代谢/营养不良(如白蛋白 < 3.0 g/dL,住院期间体重下降 > 10%或 BMI < 18 等)等要素。

此后多数脓毒症研究往往将时间窗放在第 14 天左右,并围绕 CRP、白蛋白、外周血淋巴细胞计数等指标设定阈值[3] [5]。但各研究对阈值的选择跨度较大,例如 CRP 可取 50~150 mg/L 不等,免疫抑制的界值亦因检测平台而变。Chadda 等指出,当前 PICS 的诊断并不缺乏候选指标,而是缺乏可复现、可推广的动态分层体系[4] [6]。

Okada 等在创伤患者中建立的早期评分基于入院前 7 天 CRP 升高、白蛋白降低和医院感染事件,说明早期恢复失败的信号可以在第 7 天前后被识别[7]。因此我们认为,第 7 天可作为高危人群初步筛查窗口:若在感染源控制和血流动力学相对稳定后,CRP 仍持续较高或下降不明显,外周血淋巴细胞持续偏低,白蛋白未恢复,并伴持续器官功能障碍或继发感染倾向,则应将患者列入 PICS 高风险人群。此时应该加强监测,再次寻找未控制感染灶或新发感染,尽早强化蛋白和康复计划。而第 14 天更适合作为拟诊 PICS 的时间窗。Nakamura 等采用机器学习方法提出第 14 天 CRP > 2.0 mg/dL、白蛋白 < 3.0 g/dL、淋巴细胞 < 800/ μL 为 PICS 判定标准,并在外部队列中完成验证。这一标准比起初始框架更具可操作性,但研究者也强调这只是数据驱动的定义,并非普适共识[8]。结合 CCI 概念本身,高危患者在第 14 天,在持续器官功能障碍的前提下,若炎症、免疫和分解代谢 3 个维度中至少 2 个维度持续异常,可初步判定为 PICS,进入长期管理路径[2] [7]-[9]。

另外,单核细胞 mHLA-DR 可直接反映抗原呈递能力,sPD-L1 则可反映免疫检查点相关抑制状态和 CCI 进展风险[5] [10]。但这类指标更适合作为二次分层工具,在基础指标已提示高危时,可用于区分是未控制的感染为主导,还是免疫恢复失败为主导。未来若转录组或免疫内型检测能够简化并进入临床,才有可能让 PICS 的内型分型从实验室研究走向临床诊断[2] [11]。

3. PICS 的免疫病理机制

3.1. 异常髓系生成与单核细胞重塑

PICS 的核心并不只是炎症持续,而是炎症与免疫低效并存。Rincon 等提出,脓毒症后 CCI/PICS 的免疫病理核心在于异常紧急髓系生成,骨髓在持续 DAMP/PAMP 和组织损伤信号驱动下,长期偏向髓系输出,造成淋巴系和红系生成受抑[5]。这一过程既解释了患者持续炎症的存在,也解释了淋巴细胞减少、贫血和继发感染倾向。在严重创伤后 CCI 中,单核细胞群体还表现出吞噬和抗原递呈下降,而炎症信号与免疫抑制信号并存,说明固有免疫并非简单的低激活,而是在炎症持续过程中进入了一种具有无效防御特征的重塑状态[12]。Barrios 等的单细胞研究则显示,脓毒症后的 MDSC 并非单一细胞群扩增,而是包含多种动态转化亚群的异质性髓系重塑[13]。这意味着 PICS 并不是单一免疫细胞失活,而是长期未解

决的炎症负荷推动的异常髓系生成、未成熟髓系异常激活。

3.2. 适应性免疫恢复失败与 T 细胞耗竭

适应性免疫恢复失败是 PICS 区别于单纯炎症持续的重要标志。持续性淋巴细胞减少是 PICS 患者普遍存在免疫稳态失衡的表现。Pei 等人针对危重症患者的淋巴细胞动态变化进行了系统研究, 结果表明当患者淋巴细胞计数持续低于 $0.8 \times 10^9/L$ 达 7 日以上, 其发展为 PICS 及死亡的风险显著升高[14]。Stortz 等在脓毒症后 CCI 队列中观察到, 绝对淋巴细胞计数下降、mHLA-DR 降低与继发感染风险增加相伴存在, 说明免疫抑制并非后期偶发现象, 而是 CCI 的重要组成部分[5]。

更深层的问题在于, 为什么淋巴细胞不能恢复。Assis 等在动物研究中发现, 脓毒症后 CD4⁺T 细胞长期存在线粒体功能障碍、糖酵解增强和异常 IL-17, 导致面对继发肺部感染时难以形成有效保护性应答[15]。这提示, 当能量底物利用失衡、线粒体受损和氧化应激持续存在时, T 细胞难以恢复正常的增殖、分化与记忆功能。另一方面, sPD-L1 在脓毒症后 CCI 进展中的预测价值提示, 免疫检查点的激活可能影响 PICS 患者 T 细胞功能衰竭和免疫恢复障碍[10]。

3.3. 代谢 - 免疫交互作用

免疫系统的正常功能高度依赖于细胞代谢的调控与支持。以 T 细胞为例, 其活化过程需要快速启动糖酵解以提供能量, 代谢功能的障碍则会直接抑制其免疫活性[16]。一项转录组研究发现, CCI 患者到第 14 天仍存在与快速恢复者不同的白细胞基因表达谱, 提示这种失衡已经进入持续化分子状态[17]。Darden 等通过白细胞转录组测序发现, CCI 及 1 年功能结局不良患者在炎症、免疫抑制、应激代谢和血管生成等多类指标上持续异常, 持续存在的免疫失衡并非短暂残留, 而是与代谢和功能程序重写相关[11]。

炎症、免疫抑制、分解代谢的相互维持形成闭环。肌肉和内脏蛋白持续分解可释放更多内源性警报分子, 反过来维持低度炎症和异常髓系生成; 而免疫抑制和反复继发感染又进一步加快能量消耗和蛋白分解。Brakenridge 等发现, GLP-1 在发展为 CCI 的脓症患者中持续升高, 并与 6 个月死亡或严重功能障碍相关, 提示其可能是持续应激代谢和肌肉消耗的替代标志[18]。

3.4. 多系统交互网络的放大作用

Xu 等在研究 PICS 模型小鼠的过程中, 发现补充嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)可改善其炎症水平与免疫功能, 提示肠道菌群与屏障稳态能够直接影响炎症维持和宿主代谢[19]。Mankowski 等对不同年龄小鼠严重感染后肠道菌群变化进行研究, 发现老年个体更易出现持续菌群失衡, 从而放大炎症与免疫抑制[20]。说明年龄相关的微生态恢复能力下降可能是老年患者更易进入 PICS 的重要背景。

Balch 等提出危重症患者的凝血病理内型(coagulopathic endotype), Darden 等观察到慢性危重患者血管内皮相关标志物持续升高, 均提示微循环和内皮反应异常与不良临床进展密切相关[2] [11]。其潜在机制是组织低灌注、微血栓形成和持续内皮激活会延长器官损伤, 增加内源性 DAMP 释放, 从而放大炎症 - 免疫 - 代谢闭环回路。

神经内分泌应激则可能通过下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴和交感神经过度激活, 增强皮质醇和儿茶酚胺暴露, 抑制淋巴细胞功能并促进蛋白分解[21]。

4. 人群异质性

人群异质性是 PICS 研究长期难以外推的重要原因。Yang 等研究显示, 儿童脓毒症后亦可出现 CCI/PICS 样转归, 但其免疫成熟度、基础疾病谱和器官储备与成人不同, 不能直接套用成人诊断标准[22]。

老年患者因免疫衰老、营养储备不足和慢性炎症背景,更可能在相对较轻的急性打击后进入免疫失衡状态[23]。此外,PICS并不限于脓毒症一种病因。在重症急性胰腺炎中,符合PICS特征的患者具有更高的出院后死亡率和更差的长期生活质量[24]。因此,PICS具有跨疾病谱的一般性,但其阈值、时间窗和最优指标组合应按人群和病因分别验证。

5. PICS 研究中的未解决核心问题

5.1. 前提: PICS 是一种独立的病理生理表型

全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)描述的是急性期全身炎症反应的模式,多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)强调器官功能障碍这一临床后果,而PICS则试图界定急性危重症度过后的一种持续化的免疫代谢失衡状态。三者的研究范围具有一定重叠,但在时间维度、观察层级和核心表型上存在明显区别。PICS解释了为何部分患者在感染源控制后仍长期维持低度炎症、淋巴细胞减少、抗原递呈障碍和蛋白分解代谢[2][4][6]。SIRS可能是出现PICS的急性期疾病基础;MODS常存在于疾病后期但不强调时间,可能与PICS一同存在,但MODS更多提示临床结局差,PICS则提示机体恢复不良。因此,PICS是一种独立的综合征。

5.2. 生物标志物的转化困境

目前PICS的临床识别仍主要建立在病程迁延基础上,并结合CRP、白蛋白和外周血淋巴细胞计数等指标进行综合判断,但具体时间窗与阈值在不同研究间并未统一[3][4][8][25]。机制研究进一步提示,肠道屏障破坏及其介导的跨器官炎症放大[26]、危重症相关骨骼肌快速丢失[27]、以及mHLA-DR下降和sPD-L1升高所提示的持续免疫抑制[5][10],均与PICS的形成或进展相关。然而,这些指标大多只能提示风险或描绘机制,尚不能单独承担诊断、分型和治疗选择三重功能。PICS不缺少候选标志物,真正缺少的是可重复、可解释并能直接指导床旁决策的标志物组合。原因如下:第一,检测平台差异较大,尤其是mHLA-DR、免疫检查点相关指标和转录组信号,阈值难以跨中心迁移。第二,单一标志物往往只能反映炎症、免疫抑制或分解代谢中的单一维度,难以反映PICS发展的动态轨迹。第三,许多指标具有预后相关性,却并未证明其能够指导干预选择,即“能预测”但“不能决策”。第四,成本、出报告时效和临床解读复杂性限制了其在ICU的可实施性[4][6]。因此,未来需要建立由低成本基础指标与少数机制型指标组合,并能直接指导治疗决策的分层框架。

5.3. 临床试验设计的反思

回顾既往部分脓毒症免疫调节试验,存在生物学信号难以稳定转化为临床获益的问题。Meisel等在低mHLA-DR患者中开展GM-CSF随机双盲试验,证实单核细胞免疫功能可以被纠正,并提示机械通气时间缩短,但样本量仅38例,主要终点仍偏向免疫学替代指标,无法充分回答患者中心结局问题[28]。IRIS-7试验纳入严重淋巴细胞减少的脓毒性休克患者,IL-7可显著提升CD4+/CD8+ T细胞和绝对淋巴细胞计数,但全试验仅27例,本质上仍是对生物学可逆性的验证,而非对临床有效性的确认[29]。随后,nivolumab的phase 1b研究进一步表明免疫检查点抑制在选定的免疫抑制患者中具有可接受的安全性和药代动力学特征,但病例数很小,研究目标仍以安全性和药效学为主,无法识别真正的获益人群[30]。2023年的GRID试验已按mHLA-DR低表达富集患者,但因招募不足提前停止,仅完成原计划约20%,主要终点为ICU获得性感染,同样未能充分评估长期恢复结局[31]。直到2026年ImmunoSep试验,研究设计才进一步前移到分型导向干预,按巨噬细胞活化样综合征或脓毒症诱导的免疫麻痹分层给药,显示第9天器官功能改善,但28天死亡率仍无显著差异,而且超过半数筛查患者因无法归类而未能入组[32]。

这些试验共同提示, 未来 PICS 免疫调节研究至少需要注意五点: 第一, 入组应基于可重复的免疫表型, 而非疾病标签或住院时长; 第二, 干预启动应位于感染源基本控制之后, 并以序贯检测确认异常持续存在; 第三, 药物选择应与主导免疫缺陷对应, 而不能将所有免疫抑制患者视为同一人群; 第四, 主要终点应从短期死亡率转向感染控制、撤机进程、肌量与功能恢复及更长期结局; 第五, 同时应预设混合表型和不可分类患者的处理策略, 否则试验结果仍难外推。

6. PICS 的分层干预策略

6.1. 基础治疗: 感染控制、营养支持与早期康复

PICS 最可靠的治疗措施是基础治疗。首先, 感染控制是所有后续干预的前提。若仍存在未清除感染灶、导管相关感染、继发肺部感染或病毒再激活, 会不断向 PICS 环路输入病原相关刺激。其次, 营养治疗的重点不应停留在能量补足, 而应强调足量蛋白供给、肌肉保护与早期康复协同[33]。Nakamura 等随机对照研究显示, 在总能量相当条件下, 高蛋白递送可减少股肌容积丢失, 并降低 PICS 发生频率, 但其获益主要出现在进行积极早期康复的患者中[34]。这一结果提示, PICS 的营养支持是重建免疫代谢稳态的一部分。

此外, 微生态调节剂(双歧杆菌三联活菌)联合肠内营养在小样本 CCI 研究中可改善部分免疫和凝血指标, 但目前证据主要停留在单中心、替代终点层面, 尚不足以作为标准方案推广[35]。因此, 基础治疗更合理的实施顺序是: 先控制感染和炎症, 再保证蛋白和能量供给, 同时尽早启动呼吸训练和功能康复。

6.2. 免疫调节治疗

免疫调节的患者选择很重要。只有在确认患者处于持续免疫抑制或免疫麻痹状态时, 免疫刺激或免疫检查点干预才可能获益。若表型以单核细胞去活化和先天免疫低反应为主, 第 14 天仍见 mHLA-DR 持续低表达、外周单核细胞抗原递呈受损, 或反复发生细菌、真菌继发感染, 而淋巴细胞减少并非最突出异常, 则 GM-CSF 在理论上更合适, 因为其主要作用是恢复髓系细胞成熟与抗原递呈功能[5] [28] [31]。若患者以持续淋巴细胞减少、CD4+/CD8+ T 细胞恢复失败、T 细胞耗竭相关表型或 sPD-L1 升高为主, 且感染源已基本控制、炎症负荷未持续升高, 则 IL-7 更具生物学合理性, 因为其更直接作用于 T 细胞存活、扩增与功能重建[10] [15] [29]。

此外, 免疫调节应建立在动态分层之上。对于第 7 天即表现为淋巴细胞低下、第 14 天仍伴 mHLA-DR 低表达或 PD-L1 升高, 且感染源已基本控制的, 可考虑其属于免疫抑制为主的 PICS, 这类患者理论上更可能从免疫重建中获益[5] [10] [28]。相反, 若患者 CRP 持续显著升高、感染负荷高、器官损伤进展明显, 则首先应把重点放在病因治疗、感染控制, 而非直接进入免疫调节。

6.3. 减负荷策略

在危重症与 PICS 语境下, 减负荷策略是指通过血液净化、血液灌流、免疫吸附等体外技术, 降低循环中过度负荷的病原体、PAMP/DAMP、炎症介质或代谢毒素, 以减少对先天免疫系统的持续刺激和随后的免疫耗竭。其理论价值不在于降低炎症, 而在于打断炎症 - 免疫 - 代谢闭环。对于已完成基本感染控制但仍怀疑存在持续炎症负荷、反复机会性感染或病毒再激活的患者, 这一思路具有一定生物学合理性[11] [36]。需要强调的是, 现阶段相关证据仍十分有限, 主要为小样本或病例水平经验。Votrico 等报道了 2 例慢性危重患者使用 Seraph-100 后病毒血流感染得到控制, 提示此类技术可能成为特定场景下的辅助方案[37]。但减负荷策略在当前仍为选择性辅助治疗, 应置于基础治疗和免疫调节之后, 而不应作为常规治疗前移使用。

7. 结论

PICS 是危重症向 CCI 转归的重要病理生理过程, 其核心是免疫 - 代谢稳态失衡。临床表现为持续性全身炎症、获得性免疫麻痹以及进行性蛋白分解代谢。当前 PICS 相关研究的关键瓶颈, 已不只是“是否存在这一独立综合征”, 而是其概念边界、分层标准、生物标志物可转化性以及机制导向干预研究设计仍未成熟。PICS 相关研究的诊断时间窗与阈值并不统一, 以 PICS 为明确入组终点的循证干预证据仍不足。目前最有临床价值的 PICS 诊断工具仍然是可重复、低成本且与决策直接相关的基础指标。而在临床实践中, 动态监测更重要。第 7 天异常更多提示早期恢复失败, 第 14 天仍异常则提示 PICS 相关病理生理改变正在持续化[7][8][14]。现阶段最可靠的管理路径仍是感染源控制、营养支持和早期康复; 免疫调节与减负荷策略应以动态分型为前提, 服务于特定表型而非所有 CCI/PICS 患者。未来研究真正需要回答的问题, 不是某一干预在泛化人群中“是否有效”, 而是何种 PICS 内型、在何一时间窗、基于何种可重复标志物组合, 才可能从特定干预中获益。

参考文献

- [1] Gentile, L.F., Cuenca, A.G., Efron, P.A., *et al.* (2012) Persistent Inflammation and Immunosuppression: A Common Syndrome and New Horizon for Surgical Intensive Care. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **72**, 1491-1501. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256e000>
- [2] Balch, J.A., Chen, U.I., Liesenfeld, O., *et al.* (2023) Defining Critical Illness Using Immunological Endotypes in Patients with and without Sepsis: A Cohort Study. *Critical Care*, **27**, Article No. 292. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04571-x>
- [3] Stortz, J.A., Mira, J.C., Raymond, S.L., *et al.* (2018) Benchmarking Clinical Outcomes and the Immunocatabolic Phenotype of Chronic Critical Illness after Sepsis in Surgical Intensive Care Unit Patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **84**, 342-349. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001758>
- [4] Chadda, K.R. and Puthuchery, Z.A. (2024) Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PICS): A Review of Definitions, Potential Therapies, and Research Priorities. *British Journal of Anaesthesia*, **132**, 507-518. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.11.052>
- [5] Stortz, J.A., Murphy, T.J., Raymond, S.L., *et al.* (2018) Evidence for Persistent Immune Suppression in Patients Who Develop Chronic Critical Illness after Sepsis. *Shock*, **49**, 249-258. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000981>
- [6] Chadda, K.R., Blakey, E.E., Davies, T.W., *et al.* (2024) Risk Factors, Biomarkers, and Mechanisms for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PICS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **133**, 538-549. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.038>
- [7] Okada, K., Ohde, S., Yagi, T., *et al.* (2023) Development and Validation of Prediction Scores for the Outcome Associated with Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome among Patients with Trauma. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, **8**, e001134. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2023-001134>
- [8] Nakamura, K., Ogura, K., Ohbe, H., *et al.* (2022) Clinical Criteria for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome: An Exploratory Analysis of Optimal Cut-Off Values for Biomarkers. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 5790. <https://doi.org/10.3390/jcm11195790>
- [9] Zhou, Q., Qian, H., Yang, A., *et al.* (2023) Clinical and Prognostic Features of CCI/PICS Patients: A Prospective Observational Clinical Study. *Shock*, **59**, 5-11. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002035>
- [10] Zeng, C., Li, X., Lu, Z., *et al.* (2023) Predictive Value of Soluble Programmed Cell Death Ligand-1 in the Progression of Septic Patients to Chronic Critical Illness in the Intensive Care Unit: A Prospective Observational Clinical Study. *Shock*, **60**, 163-171. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002156>
- [11] Darden, D.B., Brakenridge, S.C., Efron, P.A., *et al.* (2021) Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) in Chronic Critical Illness (CCI) after Surgical Sepsis. *Annals of Surgery*, **274**, 664-673. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005067>
- [12] Cuschieri, J., Kornblith, L., Pati, S., *et al.* (2024) The Injured Monocyte: The Link to Chronic Critical Illness and Mortality Following Injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **96**, 195-202. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004173>
- [13] Barrios, E.L., Leary, J.R., Darden, D.B., *et al.* (2024) The Post-Septic Peripheral Myeloid Compartment Reveals Unexpected Diversity in Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1355405.

- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1355405>
- [14] Pei, F., Song, W., Wang, L., *et al.* (2022) Lymphocyte Trajectories Are Associated with Prognosis in Critically Ill Patients: A Convenient Way to Monitor Immune Status. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 953103. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.953103>
- [15] Assis, P.A., Allen, R.M., Schaller, M.A., *et al.* (2024) Metabolic Reprogramming and Dysregulated IL-17 Production Impairs CD4 T Cell Function Post Sepsis. *iScience*, **27**, Article 110114. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110114>
- [16] Pearce, E.L. and Pearce, E.J. (2013) Metabolic Pathways in Immune Cell Activation and Quiescence. *Immunity*, **38**, 633-643. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.005>
- [17] Darden, D.B., Ghita, G.L., Wang, Z., *et al.* (2021) Chronic Critical Illness Elicits a Unique Circulating Leukocyte Transcriptome in Sepsis Survivors. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 3211. <https://doi.org/10.3390/jcm10153211>
- [18] Brakenridge, S.C., Moore, F.A., Mercier, N.R., *et al.* (2019) Persistently Elevated Glucagon-Like Peptide 1 Levels among Critically Ill Surgical Patients after Sepsis and Development of Chronic Critical Illness and Dismal Long-Term Outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*, **229**, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.014>
- [19] Xu, Y., Duan, J., Wang, D., *et al.* (2023) *Akkermansia muciniphila* Alleviates Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome in Mice. *Metabolites*, **13**, Article 194. <https://doi.org/10.3390/metabo13020194>
- [20] Mankowski, R.T., Thomas, R.M., Darden, D.B., *et al.* (2021) Septic Stability? Gut Microbiota in Young Adult Mice Maintains Overall Stability after Sepsis Compared to Old Adult Mice. *Shock*, **55**, 519-525. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001648>
- [21] Balakin, E., Yurku, K., Ivanov, M., *et al.* (2025) Regulation of Stress-Induced Immunosuppression in the Context of Neuroendocrine, Cytokine, and Cellular Processes. *Biology*, **14**, Article 76. <https://doi.org/10.3390/biology14010076>
- [22] Yang, L., Zang, N., Liu, C., *et al.* (2025) Clinical Characteristics and Risk Factors of Chronic Critical Illness in Children with Sepsis. *Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article 1561044. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1561044>
- [23] Nomellini, V., Kaplan, L.J., Sims, C.A., *et al.* (2018) Chronic Critical Illness and Persistent Inflammation: What Can We Learn from the Elderly, Injured, Septic, and Malnourished? *Shock*, **49**, 4-14. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000939>
- [24] Yang, N., Li, B., Ye, B., *et al.* (2017) The Long-Term Quality of Life in Patients with Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome after Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Critical Care*, **42**, 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.013>
- [25] Nakamura, K., Ogura, K., Nakano, H., *et al.* (2020) C-Reactive Protein Clustering to Clarify Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Intensive Care Medicine*, **46**, 437-443. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05851-3>
- [26] Klingensmith, N.J. and Coopersmith, C.M. (2016) The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Critical Care Clinics*, **32**, 203-212. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.11.004>
- [27] Puthuchery, Z.A., Rawal, J., Mcphail, M., *et al.* (2013) Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *Journal of the American Medical Association*, **310**, 1591-1600. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481>
- [28] Meisel, C., Schefold, J.C., Pischowski, R., *et al.* (2009) Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor to Reverse Sepsis-Associated Immunosuppression: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **180**, 640-648. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0363OC>
- [29] Francois, B., Jeannot, R., Daix, T., *et al.* (2018) Interleukin-7 Restores Lymphocytes in Septic Shock: The IRIS-7 Randomized Clinical Trial. *JCI Insight*, **3**, e98960. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98960>
- [30] Hotchkiss, R.S., Colston, E., Yende, S., *et al.* (2019) Immune Checkpoint Inhibition in Sepsis: A Phase 1b Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nivolumab. *Intensive Care Medicine*, **45**, 1360-1371. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05704-z>
- [31] Vacheron, C.H., Lepape, A., Venet, F., *et al.* (2023) Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) in Patients Presenting Sepsis-Induced Immunosuppression: The GRID Randomized Controlled Trial. *Journal of Critical Care*, **78**, Article 154330. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154330>
- [32] Giamarellos-Bourboulis, E.J., Kotsaki, A., Kotsamidi, I., *et al.* (2026) Precision Immunotherapy to Improve Sepsis Outcomes: The ImmunoSep Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, **335**, 775-786. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.24175>
- [33] Rosenthal, M.D., Gabrielli, A. and Moore, F.A. (2016) The Evolution of Nutritional Support in Long Term ICU Patients: From Multisystem Organ Failure to Persistent Inflammation Immunosuppression Catabolism Syndrome. *Minerva Anestesiologica*, **82**, 84-96.
- [34] Nakamura, K., Nakano, H., Naraba, H., *et al.* (2021) High Protein versus Medium Protein Delivery under Equal Total Energy Delivery in Critical Care: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Nutrition*, **40**, 796-803.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.036>
- [35] Zhang, T., Zhang, N., Wu, X., *et al.* (2023) Effect of Microecological Regulator Combined with Enteral Nutrition on Immune and Coagulation Function in Patients with Chronic Critical Illness. *Cellular and Molecular Biology*, **69**, 133-137. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.2.22>
- [36] Rincon, J.C., Efron, P.A. and Moldawer, L.L. (2022) Immunopathology of Chronic Critical Illness in Sepsis Survivors: Role of Abnormal Myelopoiesis. *Journal of Leukocyte Biology*, **112**, 1525-1534. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR0922-690RR>
- [37] Votrico, V., Grilli, M., Gerini, U., *et al.* (2024) Hemoperfusion with High-Affinity Polyethylene Microbeads (Seraph-100®) for the Removal of Pathogens in Chronic Critically Ill Patients: Clinical Experience. *International Journal of Artificial Organs*, **47**, 115-117. <https://doi.org/10.1177/03913988231221405>